



**CYRIL DE BRITO
MARTINS**

**ESTÁGIO CURRICULAR COMO MONITOR DE
ENSAIOS CLÍNICOS NUMA CRO**

**CURRICULAR TRAINING AS A CLINICAL
RESEARCH ASSOCIATE IN A CRO**



**CYRIL DE BRITO
MARTINS**

**ESTÁGIO CURRICULAR COMO MONITOR DE
ENSAIOS CLÍNICOS NUMA CRO**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Farmacêutica, realizada sob a orientação científica do Dr. Pedro Rocha, Gestor de Projetos Clínicos da Unidade de Estudos Clínicos da Keypoint CRO e Professora Doutora Alexandra Queirós, Professora Coordenadora da Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro.

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo incansável esforço e apoio prestado ao longo dos últimos 23 anos.

o júri

presidente

Doutor José Luís de Almeida

Professor Associado Convidado, Universidade de Aveiro

Doutor Bruno Miguel Alves Fernandes do Gago

Professor Auxiliar Convidado, Universidade de Aveiro

Professora Doutora Alexandra Isabel Cardador de Queirós

Professora Coordenadora S/ Agregação, Universidade de Aveiro

agradecimentos

Obrigado a todos os intervenientes responsáveis pelo percurso que conduziu a este relatório.

Obrigado aos atuais responsáveis pelo meu sucesso profissional.

Muito obrigado ao Professor Doutor Luís Almeida e Professor Bruno Gago por me terem dado a oportunidade de entrar no mundo da Investigação Clínica.

Muito obrigado à Professora Doutora Alexandra Queirós pela orientação na realização do relatório.

Muito obrigado aos meus pais e Jérémy por me apoiarem incondicionalmente, acreditando sempre no meu potencial.

Muito obrigado Joana por tornares a minha vida mais fácil e feliz.

palavras-chave

Estágio Curricular, Estudos Clínicos, Estudos Observacionais, Investigação Clínica, monitorização, Keypoint, CRA, CRO

resumo

O principal objetivo da realização do Estágio Curricular desenvolvido no âmbito do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica da Universidade de Aveiro foi desenvolver as competências teóricas incutidas através de atividades práticas numa organização de acolhimento.

O estágio como Monitor de Ensaaios Clínicos, realizou-se na Keypoint CRO e teve a duração de 9 meses.

Neste relatório é caracterizado o Estado da Arte da Investigação Clínica em Portugal e são relatadas as atividades desenvolvidas durante o período do estágio.

Como resultado verificou-se um desenvolvimento e melhoramento de competências para o desenvolvimento da carreira profissional.

keywords

Internship, Clinical Trial, Observational Study, Clinical Research, Monitoring, Keypoint, CRA, CRO

abstract

The main objective of the realization of an Internship developed by the Masters of Pharmaceutical Medicine, University of Aveiro, was to put in practice the theoretical skills instilled in the masters through practical activities in a clinical organization.

The internship as Clinical Research Associate was held at Keypoint CRO, during nine months.

In this report it is characterized the State of Art of Clinical Research in Portugal and described the activities performed during the internship.

As a result, it was been observed an improvement of core competencies for the professional career development.

Índice

Índice	a
Lista de Figuras	i
Lista de Tabela.....	ii
Lista de Gráficos.....	iii
Lista de Abreviaturas.....	iv
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos	1
1.2. Estrutura do Relatório	2
2. Estado da Arte	3
2.1 Investigação Clínica	3
2.2 Regulamentação e processo de aprovação de Estudos Clínicos	7
2.3 Investigação Clínica em Portugal	9
3. Organização de Acolhimento	13
3.1 História Keypoint	13
3.2 Organigrama e funções	14
3.3 Serviços	16
4. Estágio Curricular: Experiência adquirida	19
4.1 Confidencialidade	19
4.2 Formação Teórica adquirida	19
4.3 Atividades Desenvolvidas	21
4.3.1 <i>Arquivo</i>	21
4.3.2 Estudos Observacionais	24
a) <i>Elaboração de Documentos do Estudo</i>	26
b) <i>Seleção de Centros</i>	26
c) <i>Pedidos de Autorização</i>	27
d) <i>Processo de Monitorização</i>	28
5. Discussão e Conclusão	39
6. Referências Bibliográficas.....	43

Lista de Figuras

Figura 1 - Tipos de Estudos Clínicos

Figura 2 - Randomização em Grupos Paralelos

Figura 3 - Randomização em Grupo Cruzado (cross-over)

Figura 4 - Fluxograma do processo de Aprovação de Ensaaios Clínicos [Adaptado de 10]

Figura 5 - Fluxograma do Processo de Aprovação de Estudos Observacionais

Figura 6 - Esquema do Organograma da Keypoint CRO [Adaptado de 13]

Figura 7 - Esquema das principais atividades a desenvolver num Estudo Observacional
[Adaptado de 30]

Lista de Tabela

Tabela 1- Barreiras Referenciadas pela Indústria Farmacêutica nas diferentes Áreas de envolvimento da Investigação Clínica. Fonte: Ensaios Clínicos em Portugal – APIFARMA/pwc

Tabela 2 - Serviços Keypoint CRO - adaptado de (25)

Tabela 3 - Estudos envolvidos durante o período de Estágio Curricular

Tabela 4 - Atividades Desenvolvidas nos Estudos Observacionais

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Pedidos de Autorização de Estudos Clínicos (PAEC) de 2006-2013. Apenas referenciado o 1º semestre de 2013. Fonte: INFARMED

Gráfico 2 - Percentagem dos serviços prestados pela Keypoint CRO desde o início da atividade

Lista de Abreviaturas

AF – Acordo Financeiro
AIM – Autorização de Entrada no Mercado
BPC – Boas Práticas Clínicas
CA – Conselho de Administração
CE – Comissão de Ética
CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CI – Consentimento Informado
CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados
CO-I – Co-Investigador
CRA – Contract Research Associate
CRD – Caderno de Recolha de Dados
CRO – Contract Research Organization
CTA – Clinical Trial Assistant
CV – Curriculum Vitae
DPOC – Designed Point of Contact
EC – Ensaio Clínico
eCRF – Electronic Case Report Form
EO – Estudo Observacional
ICH – International Conference on Harmonization
IMF – Investigator Master File
IP – Investigador Principal
MSD – Merck Sharp Dohme
OMS – Organização Mundial de Saúde
PAEC – Pedido de Autorização de Ensaio Clínico
PMF – Project Master File
SMF – Study Master File
SOP – Standard Operating Procedure
UC – Unidade Curricular
UE – União Europeia
UEC – Unidade de Ensaio Clínicos
UGDE – Unidade de Gestão de Dados e Estatística
USF – Unidade de Saúde Familiar
VA – Visita de Acompanhamento
VE – Visita de Encerramento
VI – Visita de Início

1. Introdução

O presente relatório constitui a última etapa do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica da Universidade de Aveiro, iniciado em Setembro de 2011.

O Mestrado em Biomedicina Farmacêutica é um curso de 2ª ciclo de formação, de dois anos letivos, focado no desenvolvimento do conhecimento especializado na área da investigação clínica para estudantes e profissionais da área clínica e não-clínica.

O segundo ano letivo do Mestrado em Biomedicina Farmacêutica oferece ao estudante um período de estágio prático na área de maior interesse, com o objetivo de facilitar a introdução deste no mercado de trabalho.

Durante 9 meses, entre 10 de setembro de 2012 e 7 de junho de 2013, desenvolvi o meu Estágio Curricular como Monitor de Ensaios Clínicos na Keypoint CRO, Lda., uma *Contract Research Organization (CRO)* dedicada ao desenvolvimento de estudos clínicos na área da saúde.

1.1. Objetivos

Um estágio *per si* é uma atividade prática de caráter educativo que complementa o ensino teórico.

O principal objetivo da realização do Estágio Curricular foi desenvolver as competências teóricas incutidas no mestrado em Biomedicina Farmacêutica, através de atividades práticas na organização de acolhimento.

Defini os seguintes objetivos a atingir durante o período de estágio:

- Conhecer a realidade do mercado de trabalho;
- Desenvolver um perfil multidisciplinar, adquirindo diversas competências na área da Investigação Clínica;
- Desenvolver *soft skills* e *hard skills* necessárias para exercer eficazmente as atividades de Monitor de Ensaios Clínicos;
- Estabelecer um círculo de contatos com os superiores hierárquicos, profissionais da indústria farmacêutica, entidades regulamentares e prestadores de cuidados de saúde.

1.2. Estrutura do Relatório

O relatório de Estágio está dividido em quatro capítulos:

- Estado da Arte da Investigação Clínica em Portugal – neste capítulo é dado uma visão geral do que é a Investigação Clínica, dos principais tipos de Estudos Clínicos, da regulamentação existente e processo de aprovação de estudos clínicos e o ponto de situação da investigação clínica em Portugal.
- Organização de acolhimento – neste capítulo é referida a História da companhia, organograma, áreas de envolvimento e serviços da organização de acolhimento.
- Experiência adquirida no Estágio Curricular - neste capítulo é relatada detalhadamente todas as atividades e formações efetuadas durante o período do estágio.
- Discussão e Conclusão – é apresentada uma análise crítica da experiência do estágio, discutindo as competências adquiridas, principais desafios e importância desta experiência.

2. Estado da Arte

2.1 Investigação Clínica

A Investigação Clínica é a ciência médica que investiga a segurança, desempenho e viabilidade de estudos desenvolvidos na área da saúde, como medicamentos, dispositivos médicos, terapêuticas, questionários de qualidade de vida, entre outros. Esta induz um grande impacto a soció-económico. A nível económico devido ao facto da Investigação Clínica ser promovida por empresas farmacêuticas multinacionais, com investimentos de milhões de euros no desenvolvimento de novas moléculas e realização de estudos clínicos (podendo ser uma fonte de financiamento para o País, Hospitais e/ou Profissionais de Saúde) e a nível social pelo facto da investigação clínica dar acesso às melhores moléculas e tecnologias da saúde ao doentes, criar emprego e desenvolver mão-de-obra qualificada (1, 2).

Os estudos clínicos são categorizados dependendo da sua finalidade. Existem dois tipos principais de estudos clínicos: Ensaio Clínico (ou estudo experimental) e Estudo Observacional (ou estudo não-intervencional) (2).

O Ensaio Clínico (EC) é definido como a investigação realizada em seres humanos a fim de descobrir ou verificar efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos indesejáveis e/ou estudar o processo de farmacocinética de um medicamento (Absorção, Distribuição, Metabolização e Eliminação). Estes estudos levam a obtenção de resultados que se destinam a servir de base nas decisões de diagnóstico, tratamento ou prognóstico de patologias (3).

O Estudo Observacional (EO) é definido como a investigação com medicamentos que possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) seguindo a prática clínica corrente do centro. Estes estudos não integram critério de escolha de doentes, ou seja, a decisão da prescrição do medicamento deverá ser dissociada da participação do doente (3).

Os ECs e EOs complementam-se no ato global da investigação clínica. Os ECs são essenciais no desenvolvimento dos produtos investigacionais, no entanto não são capazes de nos dar uma informação detalhada do impacto total ao nível da segurança e eficácia do produto. É facto provado que os resultados dos ECs são substancialmente diferentes dos resultados verificados quando o produto se encontra no mercado. Por vezes, surgem

complicações que levam à retirada do produto do mercado. Esta diferença de resultados deve-se essencialmente ao ambiente muito controlado dos estudos clínicos, em que apenas uma população com certas características tem a possibilidade de ser admitido. Após a entrada do produto investigacional no mercado, é importante que se demonstre uma resposta eficaz num ambiente não controlado. Para isso, é importante desenvolver EOs, estudos com o objetivo de verificar a segurança e eficácia clínica dum medicamento, sem influenciar a terapêutica escolhida para os doentes (2).

Os ECs e EOs são divididos em subcategorias (ver Esquema 1).

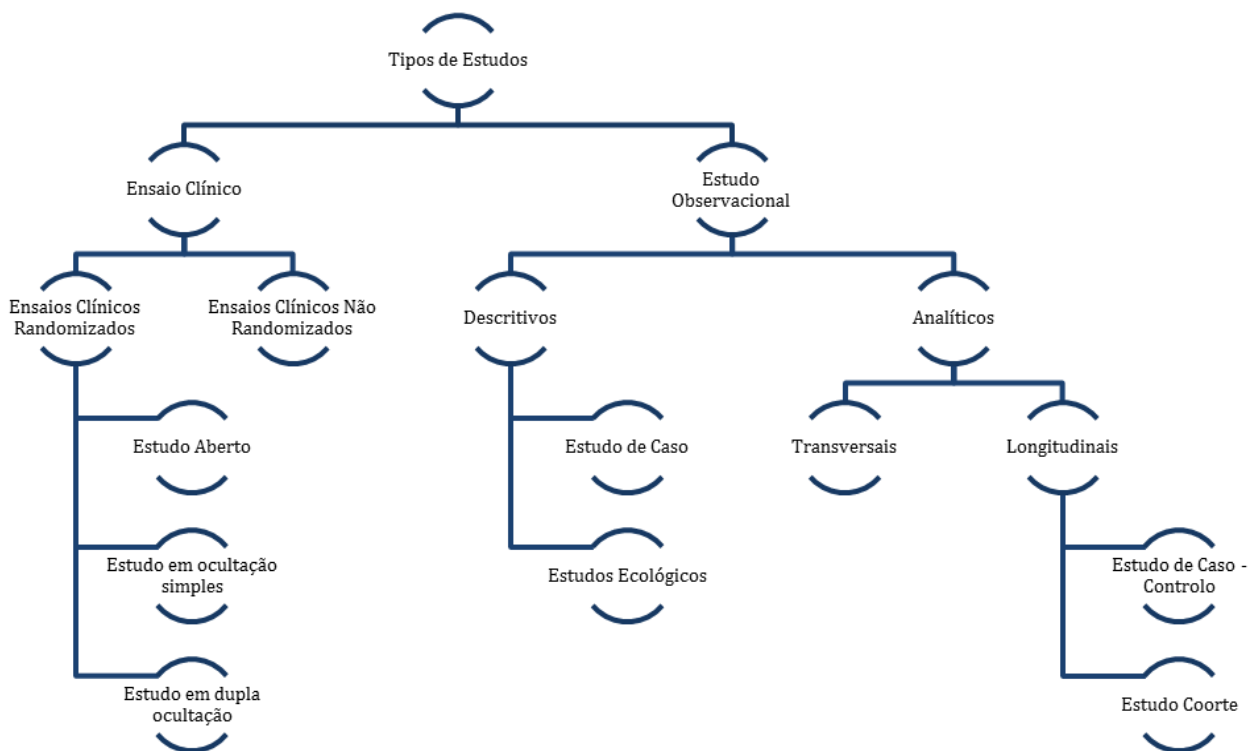


Figura 1 - Tipos de Estudos Clínicos

Os ECs são diferenciados consoante os objetivos e metodologias. Estes, podem ser divididos em estudos randomizados e não randomizados. Estudos randomizados, considerados os de maior relevância para a clínica, visam determinar o conhecimento do efeito da intervenção realizada. Estes, podem ter diferentes formas de apresentação, sendo

as de maior relevância a randomização em grupos paralelos e em grupos cruzados (ou *cross-over*) (4). A randomização em grupos paralelos é composta por pelo menos um grupo experimental, que é sujeito ao produto investigacional, e pelo menos um grupo controle, que é sujeito ao comparador ativo do produto investigacional (ver figura 2). Trata-se de uma análise separada, sem interação entre os grupos. A randomização de grupo cruzado é composta por pelo menos dois grupos, o de tratamento e o controle que num determinado período de tempo são invertidos (aplicando um tempo de *washout* entre a transição de grupos) [ver figura 1]. Trata-se de duas análises em função de cada fator, tendo a vantagem de avaliar o mesmo participante como controle dele mesmo. Esta técnica evita o viés entre as populações de estudo (5). De acordo com as metodologias definidas, os ECs randomizados podem ser abertos, em ocultação simples e em dupla ocultação. O ensaio aberto trata-se do estudo em que o investigador e o doente sabem qual a medicação a ser administrada. O ensaio em ocultação simples, o investigador tem conhecimento do tratamento do doente, no entanto o doente não possui essa informação. O estudo em dupla ocultação nem o doente, nem o investigador têm conhecimento do tratamento a ser efetuado (6).



Figura 2 - Randomização em Grupos Paralelos

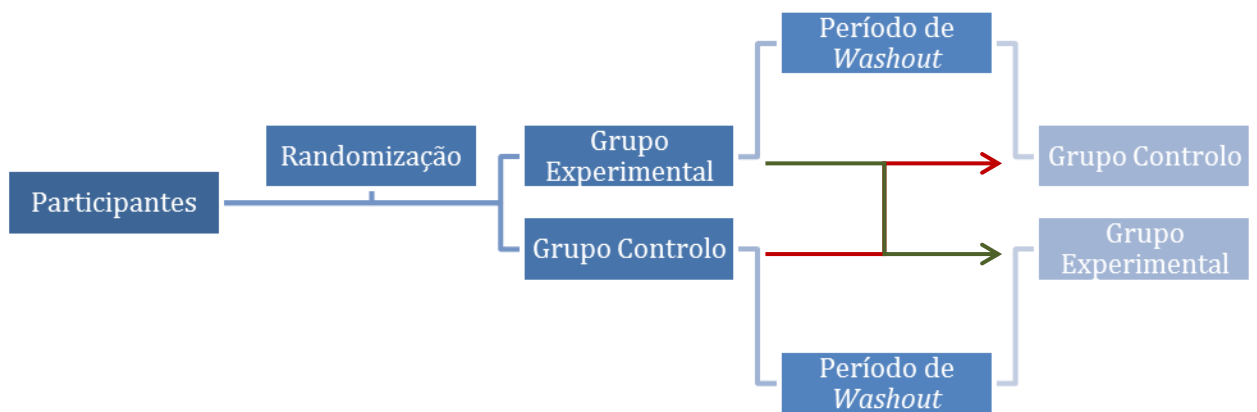


Figura 3 - Randomização em Grupo Cruzado (cross-over)

Os EOs são divididos em estudos descritivos e analíticos. Nos estudos descritivos englobam-se os estudos de caso e estudos ecológicos. Os estudos de caso são um tipo de estudo descritivo simples, que incorporam a avaliação terapêutica detalhada de geralmente apenas um doente. Os estudos ecológicos são estudos que descrevem diferenças entre populações de um determinado espaço num período de tempo idêntico ou diferenciado (7). Por sua vez os estudos analíticos englobam os estudos transversais (ou *cross-sectional*), estudos de caso-controlo e estudo de coorte. Os estudos transversais são estudos de recolha de informação num determinado ponto temporal, geralmente para a obtenção de informações desejadas para uma grande população (7, 8). Os estudos de caso-controlo são estudos geralmente retrospectivos em que se comparam dois grupos, casos e controlos, a determinado fator de exposição (um grupo com uma determinada condição e o outro sem essa condição). Os estudos coorte são determinados pela avaliação de dois fatores (geralmente o fator de exposição e fator de causa) para descrever associações entre pressupostos (por exemplo a causa de uma doença). O estudo coorte pode ser retrospectivo e/ou prospetivo (7, 9).

Os estudos clínicos podem trazer grandes benefícios aos participantes, equipas médicas e à comunidade científica. Os participantes têm acesso às mais inovadoras tecnologias e terapêuticas e recebem um melhor acompanhamento médico; as equipas médicas desenvolvem competências teóricas e práticas no melhor acompanhamento dos doentes, são recompensados pelo trabalho e ganham projeção internacional. A comunidade

científica concebe resultados de maior qualidade, desenvolvendo conhecimento de decisão e atuação na área da saúde (1).

2.2 Regulamentação e processo de aprovação de Estudos Clínicos

Em Portugal, a realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é regulada pela Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril que transpõe para a ordem jurídica nacional a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto (3, 10). Para além das leis específicas nacionais concebidas para os ensaios clínicos, estes devem seguir e cumprir com os termos referidos da *guideline* de Boas Práticas Clínicas (BPC), desenvolvida pela *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (11).

De uma forma generalizada existe uma falta de legislação em Portugal para estudos observacionais. É apenas referido na lei que qualquer estudo aplicável à investigação em seres humanos deverá seguir os princípios da BPC (3).

O processo de aprovação dos ECs em Portugal é um processo relativamente complexo e longo (ver figura 4). Os requisitos necessários para se iniciar um EC são: o Parecer favorável da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), a Autorização do INFARMED, a Autorização da Comissão Nacional da Protecção de Dados (CNPd) e a autorização do Conselho de Administração (CA) do Hospital envolvido (3, 12, 13).

A CEIC é a organização independente responsável por garantir a protecção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes dos ensaios clínicos. Estes avaliam protocolos de investigação dando um parecer ético (14).

O INFARMED é o organismo central que regula e supervisiona o sector dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e que regulamenta o acesso destes aos profissionais de saúde e população em geral (15).

A CNPD é uma entidade administrativa independente que controla e fiscaliza o processamento de dados pessoais, em virtude dos direitos e liberdades do Homem, seguindo o regime imposto na constituição e na lei (16).

Após a preparação do processo de submissão do estudo é necessário obter o nº EudraCT para iniciar os processos de requerimento à CEIC e pedido de autorização do estudo ao

INFARMED. Após a submissão do estudo é iniciado um período de 60 dias (excluindo as pausas ou *stop-clock*) para avaliar o processo e dar o parecer favorável/desfavorável por parte da CEIC e a autorização/não autorização por parte do INFARMED. Aquando o parecer favorável da Comissão de Ética (CE) deverá proceder-se junto das administrações hospitalares a negociação do contrato financeiro e aprovação da realização do EC no respetivo Centro de Investigação.

Em paralelo é possível fazer o pedido de autorização de tratamentos de dados à CNPD.

Este último, não tem prazo definido (1).

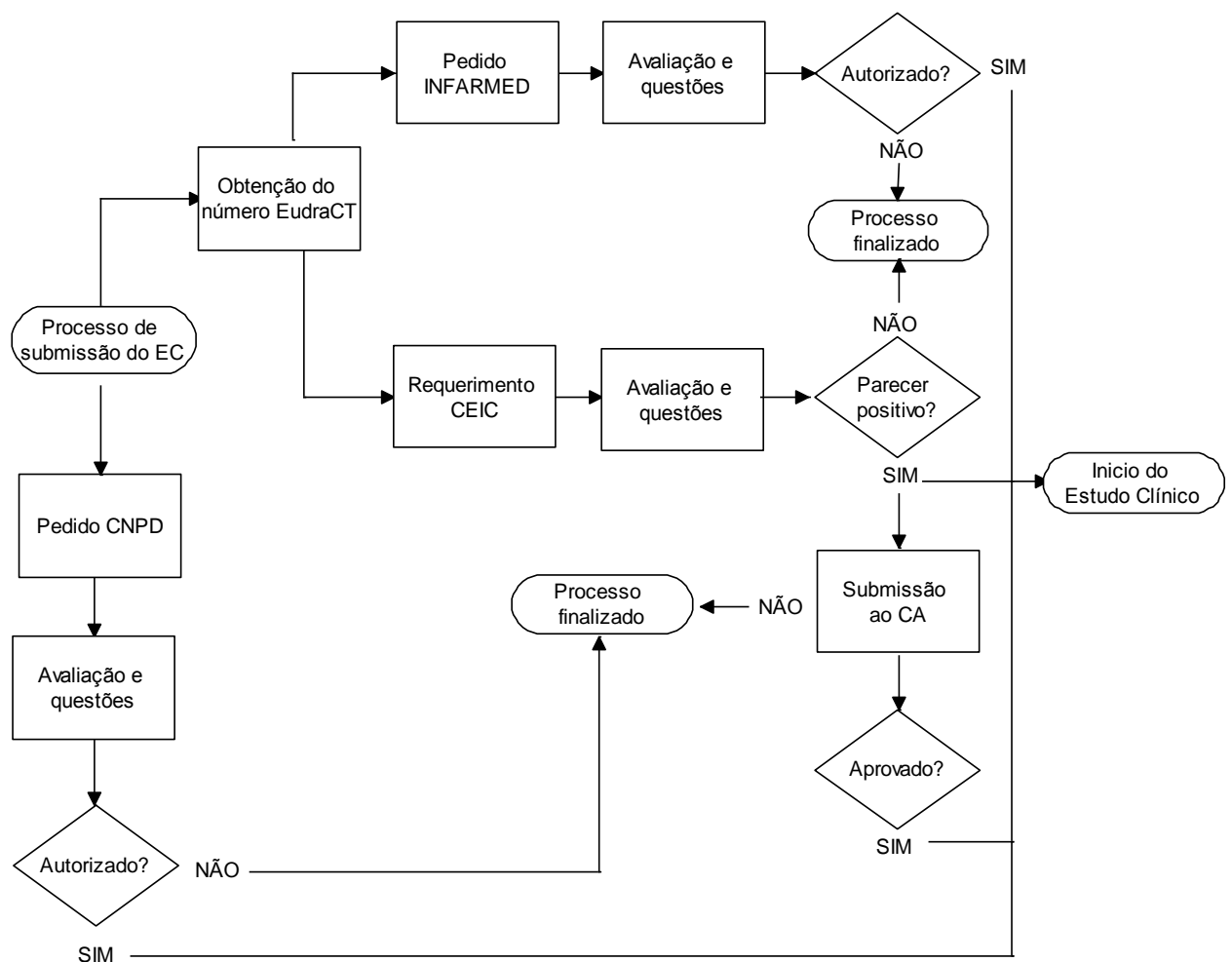


Figura 4 - Fluxograma do processo de Aprovação de Ensaios Clínicos. Legenda: EC- Ensaio Clínico, CA – Conselho de Administração, CNPD – Comissão Nacional de Protecção de Dados, CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica. [Adaptado de 10]

O processo de aprovação de um EO não requer a mesma quantidade de requisitos de que um EC. É um processo mais simples, onde é apenas necessário obter a autorização da

CNPD e do CA Hospitalar e o parecer favorável da CE do Centro de Investigação responsável (ver figura 5). O período em que é efetuado o requerimento à CE e o pedido ao CA é estabelecido de acordo com a administração hospitalar, no entanto, por norma é inicialmente feito o requerimento à CE e posteriormente o Pedido de Autorização ao CA. Em paralelo é possível fazer o pedido de autorização de tratamentos de dados à CNPD. Todos os processos acima referidos não possuem prazos definidos.

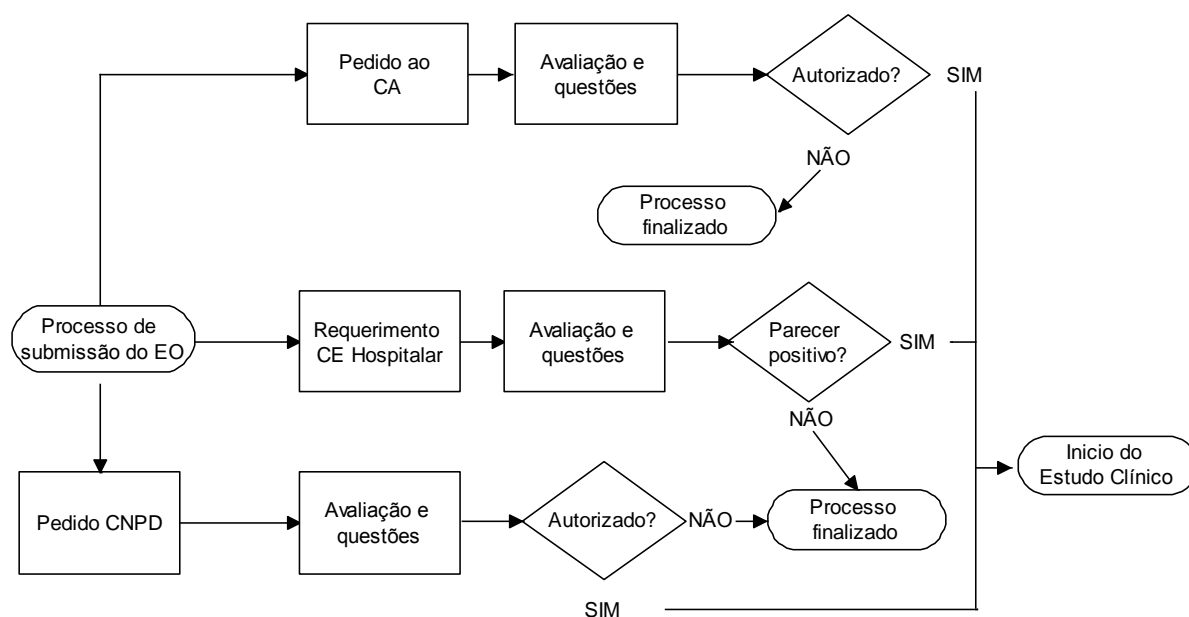


Figura 5 - Fluxograma do Processo de Aprovação de Estudos Observacionais. Legenda: EC- Ensaio Clínico, CA – Conselho de Administração, CNPD – Comissão Nacional de Protecção de Dados, CE – Comissão de Ética Hospitalar

2.3 Investigação Clínica em Portugal

A Investigação Clínica é uma área de grande relevância a nível económico, na saúde, emprego e no retorno de investimento em Portugal. No ano de 2012, as Unidades de Investigação e Desenvolvimento das Industrias Farmacêuticas multinacionais, investiram cerca de 36 milhões de euros em Portugal no desenvolvimento de estudos clínicos. O mesmo ano envolveu a mão-de-obra de 1086 colaboradores (79,3% advindas de empresas farmacêuticas e CROs e 20,7% de centro de ensaios) (1).

O investimento para a produção e investigação de medicamentos tem vindo a aumentar significativamente nos últimos anos, no entanto não se verifica um aumento da atividade da investigação clínica (17).

Os ECs em Portugal só podem ser efetuados se, e só se, obtiverem a autorização do INFARMED e o parecer favorável da CEIC (3).

De acordo com dados estatísticos do INFARMED, do portal de Registo de Ensaaios Clínicos da União Europeia (UE) e do portal de Ensaaios Clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS), é possível estudar e compreender o ponto de situação atual da investigação clínica do país e do mundo.

De acordo com o portal de Registo de ECs da OMS verifica-se que atualmente estão a decorrer no mundo um total de 62111 ECs de diferentes fases (18). Por sua vez, verifica-se a partir do portal da UE que se encontram 15024 ECs a decorrer na Europa. Ainda, a partir do mesmo portal, verifica-se que em Portugal existem um total de 734 ECs *ongoing* (19).

De acordo com os dados recolhidos pelo INFARMED desde 2006 até o 1º semestre de 2013 é possível verificar e comparar o ponto de situação dos ECs no país (ver gráfico 1). Desde 2006 até o 1º semestre de 2013 registou-se a submissão de 930 Pedidos de Autorização de Ensaaios Clínicos (PAEC), sendo destes aprovados 881 estudos. Desde 2008 até 2012 verificou-se um decréscimo de 28% dos PAEC, registando-se o mínimo no ano de 2011 (20).

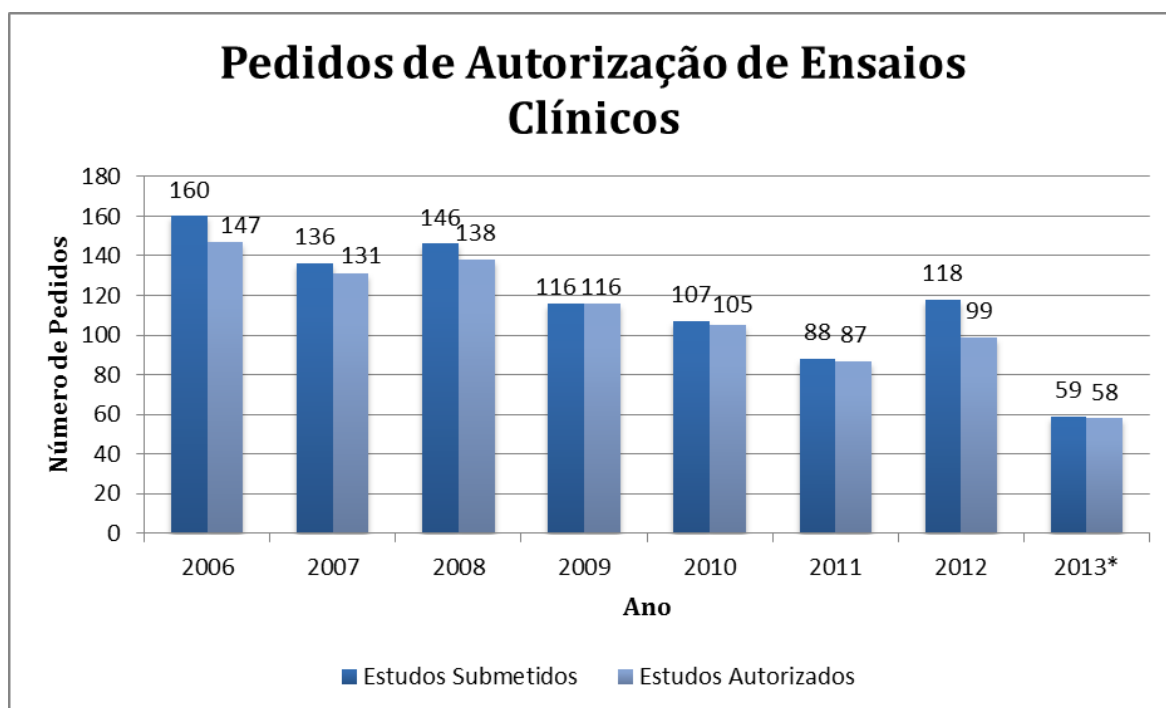


Gráfico 1 - Pedidos de Autorização de Ensaaios Clínicos (PAEC) de 2006-2013. *Apenas referenciado o 1º semestre de 2013. Fonte: INFARMED

Portugal tem ao longo dos anos vindo a perder competitividade, comparativamente aos outros países europeus. Existe uma preocupação geral das autoridades regulamentares, associações, universidades e população em geral em combater o estado atual da investigação clínica e promover uma nova dinâmica. Na tabela 1 seguem-se as barreiras referenciadas pela Indústria Farmacêutica (na sequência de um estudo de *Benchmarking*) relativamente à atividade de investigação clínica em Portugal (1).

Tabela 1- Barreiras Referenciadas pela Indústria Farmacêutica nas diferentes Áreas de envolvimento da Investigação Clínica. Fonte: Ensaios Clínicos em Portugal – APIFARMA/pwc

Área	Barreiras referenciadas
Político-social	<ul style="list-style-type: none"> • Desvalorização da importância da Investigação clínica. • Falta de estratégias definidas para o setor. • Má reputação dos ECs.
Regulamentação	<ul style="list-style-type: none"> • Prazos de aprovação duradouros. • Falta de normas nos períodos de pedidos de esclarecimento aquando a submissão do estudo. • Ausência de prazos legais da aprovação EC do Conselho de Administração Hospitalar. • Ausência de prazos legais da aprovação do EC pela CNPD. • Impossibilidade de efetuar estudos junto das unidades de saúde familiar (USFs) e Centros de Saúde. • Impossibilidade de efetuar divulgação dos Estudos Clínicos. • Falta de formação académica junto a comunidade médica.
Organizações	<ul style="list-style-type: none"> • Desvalorização das administrações hospitalares. • Falta de suporte profissional dedicado aos ECs.
Ensino	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de formação académica na área. • Reduzido número de eventos de divulgação da área. • Ausência de condições para o desenvolvimento da investigação de iniciativa do investigador.
Tecnologia	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de meios tecnológicos de promoção e informação sobre a investigação clínica.

3. Organização de Acolhimento

Uma *Contract Research Organization (CRO)* é uma organização que providencia suporte científico na área farmacêutica, biofarmacêutica e de dispositivos médicos. Estas disponibilizam serviços de apoio no desenvolvimento de estudos clínicos, tais como: implementação, monitorização, gestão de dados, estatística, *medical writing*, entre outros (21, 22).

A KeyPoint é uma *CRO* dedicada à promoção e realização de Ensaio Clínicos, Estudos Observacionais, Registos, Estudos Socio-epidemiológicos e Estudos de Avaliação Económica. (23)

Missão: “*Prestar apoio metodológico à investigação científica na área da saúde, consultoria científica, gestão de informação, consultoria metodológica, análise estatística, realização de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos e ações de formação, tendo em consideração as exigências dos nossos clientes e as necessidades específicas de cada um.*” (24)

3.1 História Keypoint

Fundada em 1999, iniciou a sua atividade nas áreas de Epidemiologia, Gestão de Dados e Análise Estatística. Em 2004, foi criada a Unidade de Estudos Clínicos (UEC), iniciando-se o desenvolvimento de Estudos Clínicos. Em 2005, foi fundada a *ForPoint*, Instituto de Formação e Inovação na Saúde, uma Associação sem fins lucrativos, com o objetivo de promover e inovar as áreas da formação e informação para a saúde. Até 2010 foram fundadas a *Point of View*, com o objetivo de responder às necessidades da área dos bens de grande consumo, a *Medical Point* com o objetivo de prestar serviços de saúde e promoção de bem-estar e a *point2point* com o objetivo de desenvolver soluções criativas e inovadoras com base nos conceitos da prevenção da doença e da promoção da saúde e do bem estar. Em 2012 o *Grupo Keypoint* sofreu uma reestruturação, distinguindo-se com 3 departamentos, *Keypoint CRO*, *ForPoint* e *Make It Happen* mantendo-se organizada assim até os dias de hoje (23).

3.2 Organograma e funções

A Keypoint CRO é dividida em duas unidades: Unidade de Coordenação de Estudos Clínicos e a Unidade de Coordenação de Estatística e Gestão de Dados (UGDE). Composta por 26 colaboradores a Keypoint CRO está segmentadas da seguinte forma:

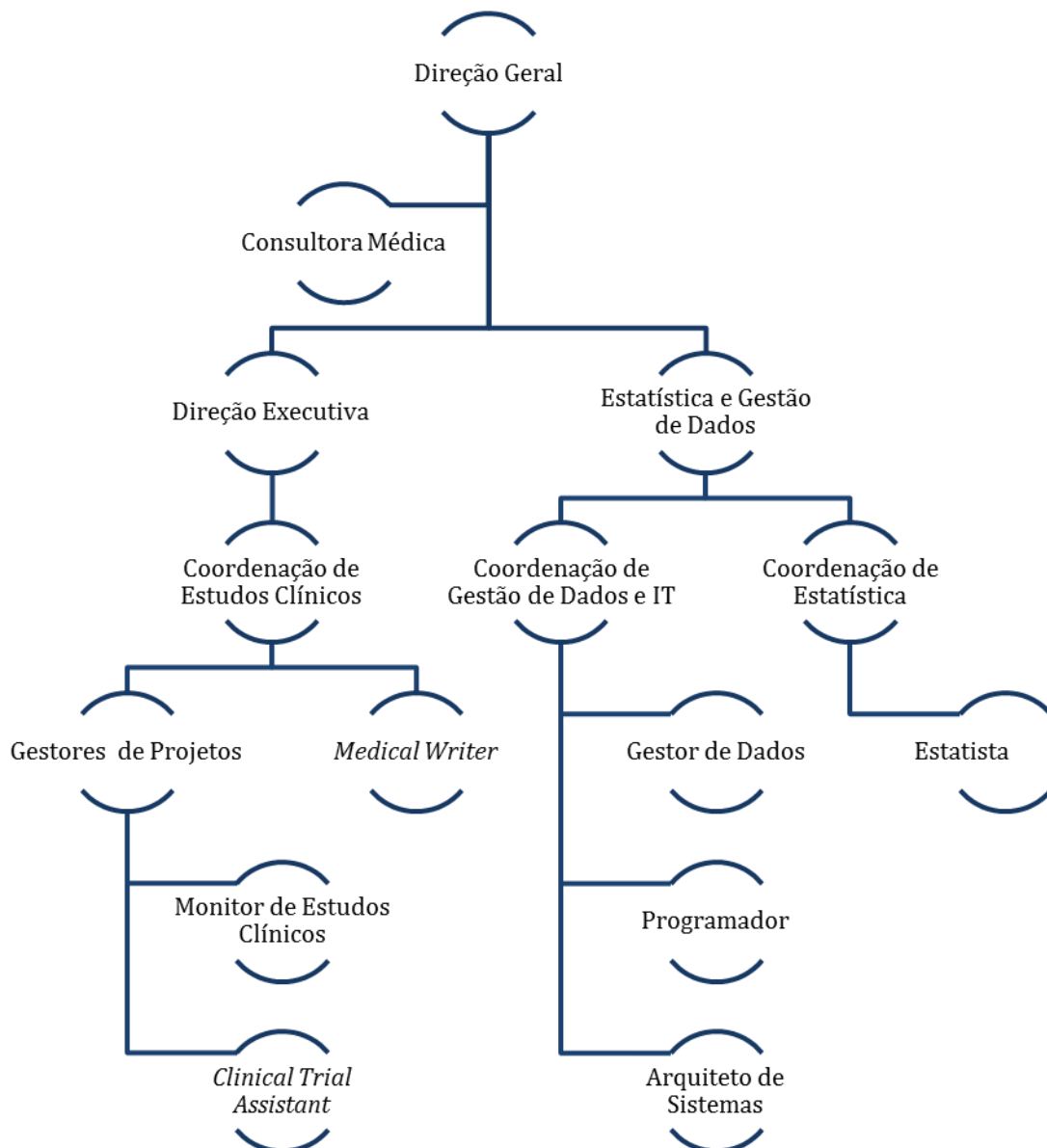


Figura 6 - Esquema do Organograma da Keypoint CRO - Adaptado de (23)

Direção Geral:

A Direção Geral tem como principais funções implementar a estratégia da empresa promovendo a evolução desta, de acordo com a sua missão e objetivos definidos pela organização (23).

Consultoria:

A Consultoria Médica tem como principal atividade dar apoio técnico na área do conhecimento médico a todas as unidades (23).

Direção Executiva:

A Direção Executiva tem como principais funções promover e garantir a qualidade e eficácia dos projetos em desenvolvimento; desenvolver a qualidade, serviços e a diferenciação face ao mercado com a finalidade de angariação de novos clientes e projetos e orientar e promover as habilidades técnico-sociais dos colaboradores (23).

Unidade de Estudos Clínicos:

A UEC é liderada pela *Clinical Group Manager* e *Clinical Business Manager*. A *Clinical Group Manager* tem como principais funções coordenar e gerir as atividades técnicas, financeiras e os recursos humanos da UEC e desenvolver ações científicas e comerciais. Por sua vez a *Clinical Business Manager* tem como principal função coordenar e gerir os projetos clínicos e clientes (23).

A UEC é dividida em dois grupos: *Medical Writing* e Gestão de Projeto. A *Medical Writer* tem como principais funções preparar, traduzir, redigir e rever textos científicos, de domínio clínico e/ou metodológicos. Por sua vez, os Gestores de Projeto têm como principais funções implementar e gerir os Estudos Clínicos e coordenar as equipas de estudo. A gestão de projeto coordena os Monitores de Estudos Clínicos ou *Clinical Research Associate (CRA)* e *Clinical Trial Assistants (CTA)*. O CRA tem como principais funções iniciar, monitorizar e encerrar estudos clínicos. O CTA tem como principal função dar suporte administrativo aos projetos desenvolvidos na UEC (23).

Unidade de Estatística e Gestão de Dados:

A UGDE é liderada pelo Coordenador da Gestão de Dados e IT e Coordenadora da Estatística. O Coordenador da Gestão de Dados e IT tem como principais funções promover e garantir a qualidade e eficácia dos projetos em desenvolvimento; promover a qualidade, serviços e diferenciação face ao mercado com a finalidade de angariação de novos clientes e projetos e orientar e promover as habilidades técnico-sociais dos colaboradores da Gestão de Dados e IT. Os colaboradores da Gestão de Dados e IT são o Gestor de Dados, Programador e Arquiteto de Sistemas. O Gestor de Dados tem como principais funções coordenar e gerir projetos e clientes; desenvolver atividades científicas e comerciais na Unidade de Gestão de Dados; verificar a qualidade e consistência da informação contida nas bases de dados e gerir e supervisionar os Operadores de Entrada de Dados. O programador por sua vez tem como principais funções programar Bases de Dados, Caderno de Recolha de Dados ou *Case Report Forms* eletrónicos (*eCRF*), aplicações e outros *softwares* informáticos. O Arquiteto de Sistemas tem como principais funções manter e monitorizar todos os equipamentos IT e Redes do Grupo (23).

Por sua vez, a Coordenadora da Estatística tem como principais funções coordenar e gerir projetos, clientes e equipa e desenvolver atividades científicas e comerciais na UGDE. O Estatista, coordenado pela Coordenadora da Estatística, tem como principal função colaborar no planeamento e execução de análises estatísticas (23).

A posição assumida durante os 9 meses de estágio Curricular foi a de *CRA*, no entanto fui envolvido nas funções de *Medical Writer* e *CTA*.

3.3 Serviços

A Keypoint CRO estrutura a sua atividade em três eixos centrais:

- **Tornar Portugal um país focado na investigação clínica.**
 - Medidas para alcançar objetivo: promoção, elaboração e desenvolvimento de estudos de investigação científica na área da saúde (23).
- **Inovação e criatividade.**
 - Medidas para alcançar objetivo: desenvolvimento de campanhas de marketing focadas na saúde e ciência (23).

- **Educação**

- Medidas para alcançar objetivo: Desenvolver campanhas de educação para a saúde, alcançando as necessidades requeridas (23).

A Keypoint CRO, dispõe de diversos serviços para responder às necessidades de um grande número de clientes (ver tabela 2) (23).

Tabela 2 - Serviços Keypoint CRO - adaptado de (23)

<i>Serviços</i>	<i>Descrição</i>
Estudos Observacionais	Estudos desenvolvidos a nível hospitalar e cuidados de saúde primária
Ensaaios Clínicos	Estudos de Fase II a Fase IV; desenvolvimento, implementação, acompanhamento e análise de resultados de estudos.
Estudos Epidemiológicos	Estudos em amostras populacionais de grande dimensão
Avaliação Económica	Estudo de farmacoeconomia e economia na saúde.
Estudos de Registo	Revisão de processos hospitalares e cuidados de saúde primários
Gestão de Dados	Desenvolvimento de bases de dados e questionários para estudos clínicos. Sistema de validação de dados.
Estatística	Desenvolvimento de plano estatístico de estudos e análise de dados.
<i>Medical Writing</i>	Redação de artigos científicos, posters, <i>abstracts</i> e traduções.
<i>Resourcing</i>	Disponibilização de serviços de recursos humanos para empresas do sector da saúde.

Desde o seu lançamento, a Keypoint efetuou mais de 600 projetos em diversas áreas terapêuticas. A keypoint CRO tem como *core business* os estudos observacionais, representando 40% da atividade total da empresa. *Medical Writing* segue-se com 25% e os Ensaaios Clínicos e Avaliação Económica com 9% (ver gráfico 1) (25).

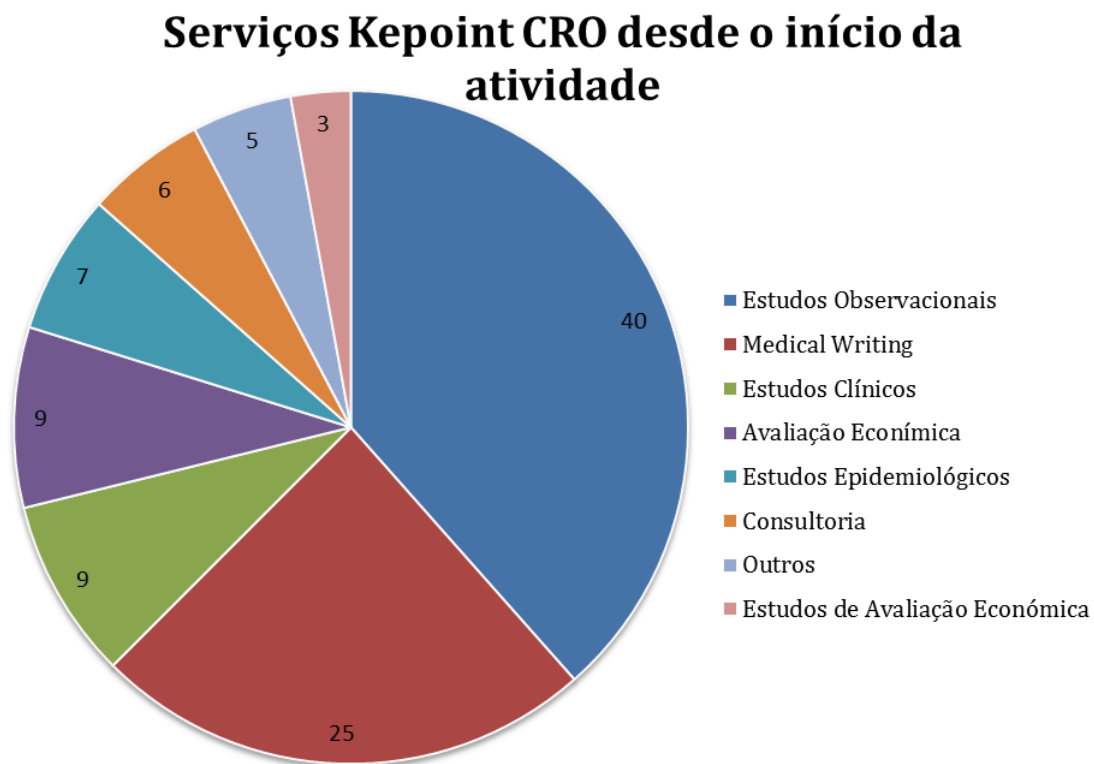


Gráfico 2 - Percentagem dos serviços prestados pela Keypoint CRO desde o início da atividade
Adaptado de (25).

4. Estágio Curricular: Experiência adquirida

A Unidade de Estudos Clínicos da Keypoint CRO, sendo uma pequena empresa, permite ao estagiário interagir nos diferentes serviços e desempenhar diferentes funções na área do estudo clínico.

Durante 9 meses desenvolvi competências de *CTA*, *CRA* e *Medical Writer*.

4.1 Confidencialidade

No intuito de certificar uma CRO relativamente ao poder de informação que detêm, é necessário assegurar uma apropriada confidencialidade dos colaboradores. Todos os novos colaboradores da companhia têm que assinar uma Declaração de Confidencialidade antes de iniciarem as funções. Esta prática é essencial numa CRO, pois as informações dos clientes são, por vezes, investigações de alta tecnologia com um grande envolvimento financeiro e/ou informações competitivas que podem criar conflitos de interesse (12).

Quando ingressei na Keypoint CRO, esta foi primeira ação que efetuei. Foi-me explicado a importância da Declaração de Confidencialidade e posteriormente assinada.

4.2 Formação Teórica adquirida

Os novos elementos do Grupo Keypoint são convidados a participar em formações desenvolvidas pelo Departamento de Formação do Grupo Keypoint (*Forpoint*) e entidades externas.

A primeira formação recebida foi focada na organização do Grupo Keypoint. Esta formação foi composta em duas partes e teve uma duração total de 4h. Foi explicada a história, constituição (organograma), funcionamento e as áreas de negócio da companhia e apresentação das instalações (Unidade de Estudos Clínicos, Unidade de Gestão de Dados, Unidade de Estatística, Departamento da Direção Geral, entre outros recursos físicos da empresa), a equipa de trabalho e as *Standard Operating Procedures (SOP)* da empresa que constam no Manual dos Processos: Qualidade e Certificação. Na segunda parte da reunião foi-nos explicada os procedimentos de gestão documental da Keypoint CRO, quais os

procedimentos necessários para localizar um estudo específico, assim como os procedimentos de arquivo da documentação produzida.

A Forpoint organizou um total de duas formações em que os estagiários foram convidados a participar. Estas formações tiveram como tema “ *Medical Writing*” e “Curso de Ensaios Clínicos”. Tive a possibilidade de participar em ambas.

- *Medical Writing*

A formação decorreu no dia 25 de Setembro de 2012 e teve a duração de 6 horas. Esta formação abordou os seguintes temas: “Escrita de artigos”, “*Abstracts*”, “*Posters*”, “Escrita eficaz”, “Processo de escrita”, “Apresentação de dados” e “Estratégias de publicação”.

Esta formação foi a primeira abordagem mais pormenorizada sobre o tema. Foi útil para desenvolver as tarefas de *Medical Writing* em que estive envolvido durante o período de estágio.

- Curso de Ensaios Clínicos

A formação decorreu no dia 4 de Maio de 2013 e teve a duração de 8 horas. Esta formação abordou os seguintes temas: “Tipo e Desenhos de Estudos Clínicos”, “Fases de um Ensaio Clínico”, “Documentos de Estudo”, Legislação e *Guidelines*”, “Aspectos Regulamentares”, “Planeamento de um Estudo”, “Aspectos Logísticos de um Estudo”, “Segurança do Doente: Farmacovigilância”, “Etapas do Estudo” e “Desvios ao Protocolo do Estudo”.

O objetivo desta formação foi dar aos participantes conhecimentos teóricos específicos em Estudos Clínicos a fim de desenvolver competências a serem aplicadas no dia-a-dia profissional.

No final das duas formações foi efetuado um exame e foi entregue a todos os participantes um certificado de participação. Fiquei aprovado a este curso.

- Farmacovigilância e Sistema *Designed Point of Contact*

No âmbito das *SOPs* da Merck Sharp Dohme (MSD) Portugal, todos os colaboradores ou subcontratados (por exemplo profissionais de CROs) devem estar certificados com um

treino de Farmacovigilância e Sistema *Designed Point of Contact (DPOC)* administrado anualmente pela MSD. Sendo a Keypoint uma *CRO* contratada pela MSD teve que proceder a este processo. Tive a oportunidade de comparecer a esta formação.

A formação decorreu no dia 6 de Fevereiro de 2013 e teve a duração de 4 horas. Foram abordados os seguintes temas: “Vigilância dos medicamentos”, “História da Farmacovigilância”, “Reclamações de Qualidade do Produto”, “Notificações”, “*DPOC*” e “Farmacovigilância nos Ensaios Clínicos”.

No final da formação, foi entregue a todos os participantes um certificado de participação.

- Processo de submissão de estudos clínicos ao INFARMED, CEIC e CNPD

Durante o período de Estágio não foi possível efetuar pedidos de autorização para realização de Ensaios Clínicos ao INFARMED, CEIC e CNPD. Desta forma, requeri à CTA uma formação sobre o processo submissão de estudos a estas entidades.

Esta formação decorreu no dia 15 de Abril de 2013 e teve a duração de 2 horas. Foram abordados os seguintes temas: “Obtenção de número EudraCT”, “Documentação requerida no pedido de autorização ao INFARMED”, “Documentação requerida no pedido de parecer à CEIC” e “Documentação requerida no pedido de autorização à CNPD”.

A formação foi importante para ganhar valências para o meu futuro profissional, no processo de submissão de ECs e EOs.

4.3 Atividades Desenvolvidas

Para além das competências teóricas, a Keypoint *CRO* disponibilizou formações práticas segmentadas em duas fases. Numa primeira instância, uma formação de aprendizagem com a supervisão de um profissional responsável. Numa segunda fase um treino de autoaprendizagem, em que me foi dada a responsabilidade de acompanhar estudos sem o acompanhamento direto de outro profissional.

4.3.1 Arquivo

As atividades realizadas no desenvolvimento do arquivo são de grande importância, pois estão envolvidos em todo o ciclo do estudo. Os profissionais responsáveis pelo arquivo são

os *CTAs* e *CRA*s. Estes têm como responsabilidades receber, classificar, conservar e disponibilizar os documentos integrantes dos Estudos Clínicos. O arquivo é fundamental a nível legal, pois a legislação obriga a manter e arquivar documentos relacionados com o estudo, podendo ser alvo de auditorias e/ou inspeções. Existem dois tipos de Arquivo de dados: Arquivo do Centro de Investigação e o Arquivo do Promotor ou seu representante (12).

Relativamente ao Arquivo do Centro este é composto pelo *Investigator Master File (IMF)*. O *IMF* é o *dossier* onde o investigador tem todas as informações relativas ao estudo. Este é entregue ao Investigador Principal (IP) na Visita de Início (VI). A manutenção do *dossier* é da responsabilidade do *CRA*, sendo necessário verificar em cada Visita de Acompanhamento (VA) se este está completo e atualizado. O *IMF* deverá ser arquivado num local seguro e de acesso restrito nas instalações do Centro de Investigação (12).

O *IMF* deverá conter a seguinte documentação (12):

1. Índice;
2. Lista de Contactos: Promotor, *CRA* e Gestor de Projeto;
3. Equipa do estudo: Cópia de lista da equipa de estudo e “Formulário de Responsabilidades”;
4. Protocolo e Adendas;
5. Caderno de Recolha de Dados (CRD): Cópia do CRD ou lista de variáveis com instruções, se aplicável;
6. Declarações: Declaração do Diretor de Serviço, Folha de assinatura do Protocolo;
7. Autorizações: Autorização CNPD e Conselho de Administração e apreciação positiva da Comissão de Ética;
8. Assuntos Regulamentares: *Curriculum Vitae (CV)* da equipa de investigação e adendas; administrativas;
9. Consentimento Informado (CI): Cópia do CI aprovado pelas autoridades responsáveis;
10. Acompanhamento: Registo de visitas e registo de doentes;
11. Correspondência: Comunicações, cartas, Newsletters, emails, entre outros;
12. Outros: Outros assuntos que não contemplam os temas acima referidos.

Relativamente ao Arquivo do Promotor ou seu representante existem o *Project Master File (PMF)* e o *Site Master File (SMF)*. O *PMF* é *dossier* que contém toda a informação do estudo. Este permite avaliar a condução e a qualidade dos dados produzidos do estudo. O *CTA* e *CRA* têm a responsabilidade de elaborar e manter atualizado este dossier (11, 12) . O *PMF* é constituído por (12):

1. Índice;
2. Lista de Contactos: Promotor, *CRA*, Gestor de Projeto e Equipas de Investigação;
3. Protocolo e Adendas: Deverão estar compiladas todas as versões;
4. Consentimento Informado: Deverão estar compiladas todas as versões;
5. Caderno de Recolha de Dados: Deverão estar compiladas todas as versões;
6. Correspondência geral: Comunicações, cartas, Newsletters, emails, entre outros;
7. Plano de Acompanhamento;
8. Outros: Outros assuntos que não contemplam os temas acima referidos.

Por sua vez, o *SMF* contém os documentos essenciais da condução do estudo e o registo dos dados do centro de investigação. O *CTA* e *CRA* têm a responsabilidade de elaborar e manter atualizado este dossier (11, 12).

O *SMF* é constituído por (12):

1. Índice;
2. Equipa do estudo: Cópia de lista da equipa de estudo e “Formulário de Responsabilidades”;
3. Declarações: Declaração do Diretor de Serviço, Folha de assinatura do Protocolo;
4. Autorizações: Toda a correspondência e respetivas aprovações do Conselho de Administração e Comissão de Ética, Declaração de Autorização do Diretor de Serviço e AFs relativo aos Centros envolvidos no estudo;
5. Consentimento Informado (CI): CIs associados aos centros aprovados;
6. Assuntos regulamentares: Deverão estar todos os documentos legais dos centros, CVs das equipas de investigação e adendas administrativas;
7. Acompanhamento: Deverão estar arquivados todos os relatórios das visitas, registo de contactos, registo de visitas e *Note-to-File* associados aos centros;

8. Correspondência: Comunicações, cartas, Newsletters, emails, entre outros;
9. Outros: Outros assuntos que não contemplam os temas acima referidos.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de desenvolver competências de Arquivo. O desenvolvimento de *dossiers* de estudo foram as primeiras atividades propostas pela UEC, para ter um melhor conhecimento dos documentos. Assim sendo, durante 28 dias (13 de Setembro a 11 de Outubro) estive envolvido em média 2 horas/dia na elaboração e atualização de *PMFs*, *SMFs* e *IMFs* de diferentes estudos.

4.3.2 Estudos Observacionais

Durante o período de Estágio Curricular, estive envolvido apenas em EOs. As razões pelo qual a coordenação da UEC tomou esta opção deveram-se ao facto da carga de trabalho ser maior nesta área e haver uma maior facilidade de adaptação à Investigação Clínica através deste tipo de estudos, visto serem menos complexos que os ECs.

Durante os 9 meses tive a oportunidade de estar diretamente envolvido na coordenação de 4 EOs (ver tabela 3) e de realizar algumas atividades espontâneas noutros EOs.

Tabela 3 - Estudos envolvidos durante o período de Estágio Curricular

Estudo	Área Terapêutica	Envolvido na Coordenação	Tempo de Seguimento
A	Cardiologia	Sim	9 meses
B	Gastroenterologia, Reumatologia e Dermatologia	Sim	8 meses
C	Gastroenterologia, Reumatologia e Dermatologia	Sim	8 meses
D	Oncologia	Sim	8 meses

Os estudos clínicos são compostos por uma sequência de atividades desde a sua conceção até à publicação de resultados. Segue-se na figura 7 um esquema da sequência das principais atividades a serem desenvolvidas no ciclo de vida de um estudo (12).

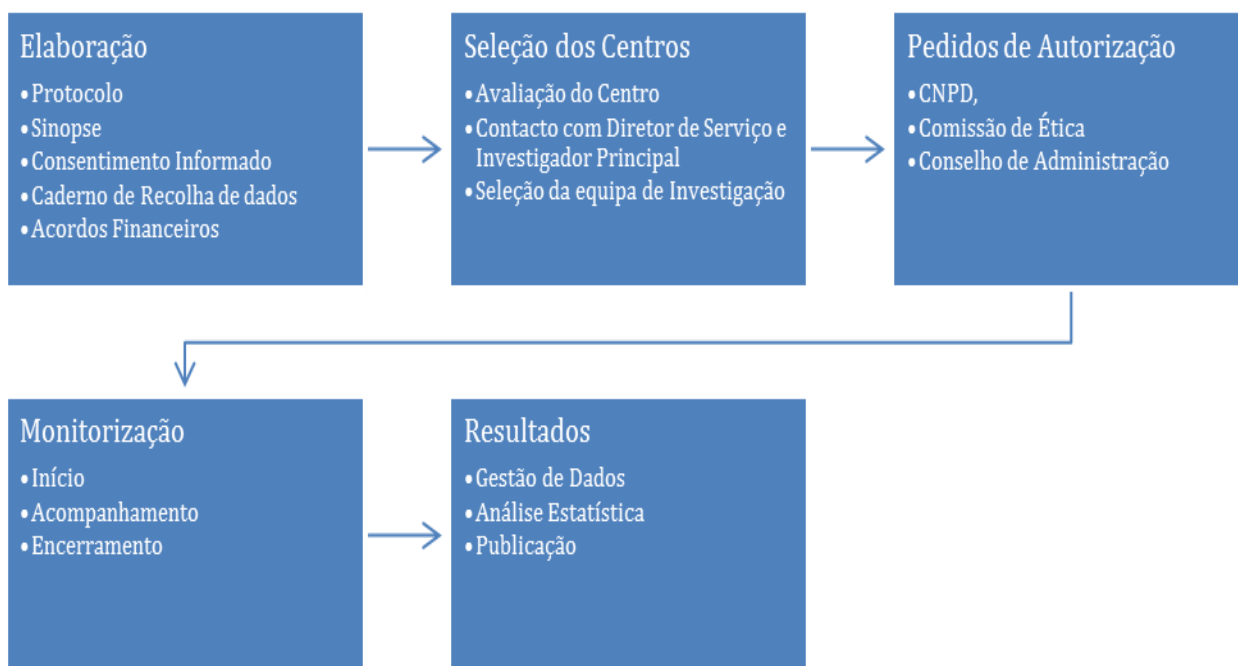


Figura 7 - Esquema das principais atividades a desenvolver num Estudo Observacional - Adaptado de (12)

Em cada estudo foram desenvolvidas um conjunto de atividades de acordo com a necessidade e fase de desenvolvimento em que se encontravam. A tabela 4 descreve as atividades realizadas em cada estudo.

Tabela 4 - Atividades Desenvolvidas nos Estudos Observacionais

Estudo	Elaboração	Seleção de Centros	Pedidos de Autorização	Monitorização	Resultados
A				x	x
B	x	x	x	x	
C				x	
D				x	

a) Elaboração de Documentos do Estudo

Previamente ao início de um estudo clínico é necessário criar os documentos essenciais para a condução do mesmo (Protocolo, Sinopse, CRD, CI e Acordos Financeiros).

Esta atividade é desenvolvida geralmente pelo Promotor, no entanto por vezes é requerida a colaboração da *CRO* (12).

Sendo requerida o auxílio da Keypoint *CRO*, cada estudo é planeado de acordo com as especificações dadas pelo cliente. Após a avaliação do pretendido é recolhida toda a informação necessária e elaborada a documentação (12).

A elaboração da documentação é essencialmente um trabalho desenvolvido entre a Gestão de Projetos e *Medical Writing*. Na área de *Medical Writing*, estive envolvido na elaboração de uma Lista de Variáveis do CRD no estudo B (ver tabela 3). No desenvolvimento desta tarefa consultei o protocolo do estudo e CRD.

Esta tarefa teve a duração de 5 horas de trabalho, entre os dias 3 a 4 de Dezembro de 2012.

b) Seleção de Centros

De acordo com os procedimentos da Keypoint *CRO*, o processo de seleção dos centros participantes nos EOs e identificação dos investigadores é dividido em etapas. Numa fase inicial, o Promotor e/ou *CRO*, de acordo com o conhecimento que têm do centro (tempo de aprovação dos estudos, cumprimento de recrutamento, reputação, entre outros aspetos) faz a primeira seleção dos centros. Numa fase seguinte os mesmos intervenientes deverão seleccionar os investigadores dos centros de acordo com o conhecimento que têm destes (experiência no âmbito de outros estudos, conhecimento científico sobre o tema de estudo, escalão profissional, reconhecimento de *Key Opinion Leaders*, entre outros aspetos).

Após o processo de seleção estar efetuado o contacto com os centros é realizado. Nesta fase o estudo é proposto ao Diretor do Serviço, no sentido de avaliar a disponibilidade e interesse do mesmo. Caso o estudo seja aceite, ocorrerá o processo de nomeação do IP, sendo a decisão final sempre tomada pelo Diretor de Serviço (12).

Posteriormente à nomeação do IP, este é contactado e é-lhe explicado resumidamente o estudo (racional, objetivos, amostra, duração, desenho e critérios de elegibilidade do estudo) via email e/ou pessoalmente. Nesta primeira abordagem são ainda recolhidas informações sobre a restante equipa de investigação, disponibilidade da equipa, logística do centro (arquivo, tipo de processos clínicos, material à disposição para as visitas de monitorização), entre outros (12).

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de colaborar numa fase de nomeação de centros junto do cliente no estudo B. Após a reprovação pela CE Hospitalar de dois centros, uma nova seleção teve de ser estudada. Neste caso, juntamente com a Gestora de Projeto da Keypoint e da *Medical Manager* do cliente decidimos escolher 2 novos centros. Os principais critérios de seleção foram o período da aprovação e a confiança no IP, visto o estudo encontrar-se numa fase ativa de recrutamento. Este processo teve a duração de 3 semanas (desde dia 18 de Abril a 09 de Maio de 2013).

Ainda, tive a oportunidade de apresentar o estudo B em 3 centros. O contacto efetuado com os IPs foram num primeiro momento via telefone com o objetivo de recolher informação acerca da disponibilidade e interesse em participar no estudo. Após resposta positiva de todos, seguiu-se um email formal a fazer um resumo da conversa telefónica e questionar os IPs acerca dos elementos da equipa de investigação e percentagem de distribuição das verbas pela equipa. Esta atividade teve a duração total de 2h30min (cerca de 50 min para o contacto telefónico + elaboração de email por cada centro), nos dias 10 e 11 de Outubro de 2013 e 13 de Novembro de 2013.

c) Pedidos de Autorização

As entidades responsáveis pela avaliação e aprovação de um EO são o CA e CE do Hospital em que se vai desenvolver o estudo e a CNPD (o processo de aprovação de EOs encontra-se descrito no capítulo 2, na secção 2.2).

Na Keypoint CRO, o pedido de autorização do estudo e todo o acompanhamento até a aprovação do mesmo é efetuado pelo CTA.

Durante o período de estágio, estive envolvido no processo de preparação da documentação e recolha de assinaturas do estudo B em 4 centros. Após efetuar a adaptação dos Acordos Financeiros (AF), do CI e Página de Assinatura do Protocolo, agendei uma visita presencial com o IP do estudo. Esta reunião tinha como objetivo relembrar o estudo, responder às dúvidas e recolher as assinaturas necessárias a fim de submeter o mesmo ao CA e CE. No final da obtenção de todo o material, seguiu-se a preparação dos *dossiers* de submissão. O processo de preparação da documentação, recolha de assinaturas e organização dos *dossiers* teve um prazo médio de ocupação de 2 dias de trabalho (16 horas) para cada centro de investigação. Estive envolvido nesta tarefa entre os dias 4 de Outubro a 14 de Dezembro de 2013.

Posteriormente à submissão do estudo, faz-se o acompanhamento do processo com o objetivo de verificar a sua evolução. Assim, foram efetuados contactos periódicos por parte da equipa de CTAs, verificando se o estudo foi ou não avaliado pelas entidades responsáveis e se teve a apreciação/autorização positiva destes.

A fase final do processo de submissão é a receção do ofício de apreciação positiva da CE e aprovação do CA com os AFs devidamente assinados. Logo que esta documentação seja recebida, o centro está apto para proceder à Visita de início.

d) Processo de Monitorização

O CRA é o responsável pela monitorização de um estudo clínico. Este atua como linha de comunicação entre o promotor (ou representante do mesmo) e o investigador.

O processo de monitorização pode ser efetuado de diversos modos, desde um acompanhamento simples por email ou telefone, até visitas presenciais com um maior grau de avaliação da documentação e dados do estudo (12).

As visitas presenciais devem ser preparadas convenientemente. Segundo os procedimentos da Keypoint CRO, o CRA deve estabelecer numa primeira instância um contacto com o IP e a restante equipa de investigação do centro a fim de agendar a visita. Este contacto é habitualmente realizado por contacto telefónico, seguido posteriormente de um envio da informação do estudo, data, hora, material necessário e objetivo da visita via email. Após a aprovação do IP, o CRA tem a responsabilidade de preparar a visita de acordo com o seu

objetivo, efetuar a revisão da documentação do estudo (se aplicável), rever os relatórios de Visitas Anteriores (se aplicável) e realizar uma lista de assuntos pendentes (se aplicável) (12).

Previamente à realização da visita (2 dias úteis), o *CRA* deverá enviar um email ao IP a confirmar a realização da visita. Todos os registos de contacto devem ser arquivados no servidor ou *SMF* do respetivo estudo (12).

Durante o período de Estágio Curricular preparei e realizei 15 visitas como *CRA*. Todas as marcações seguiram os procedimentos da Keypoint CRO. Em todos os contactos os IPs foram recetíveis à marcação das visitas. Dependendo do tipo de visita, as atividades de preparação foram diferentes.

A monitorização de EOs é dividida em 3 principais atividades: Iniciação do estudo, Acompanhamento do estudo e Encerramento do estudo

- Iniciação do Estudo

A Iniciação de um estudo só pode ser realizada após a obtenção das aprovações do CA, CE e CNPD. Esta é efetuada por uma visita presencial com a equipa de investigação.

De acordo com os procedimentos Keypoint CRO, os principais objetivos da VI são de apresentar o estudo, oficializar a equipa de investigação e entregar a documentação necessária para a realização da mesma. Sendo estas visitas consideradas no âmbito das visitas presenciais, deverão seguir as indicações referidas no capítulo 4.3.2, secção d), 2º parágrafo.

Durante a VI é necessário elaborar uma apresentação do estudo, em suporte informático (powerpoint) preferencialmente, onde deve constar a seguinte informação: Título do Estudo, Agenda, Objetivo principal e secundários, Tipo de Estudo, Desenho do Estudo, Duração do Estudo, Amostra, Critérios de Elegibilidade, CRD, CI, Farmacovigilância, Aspectos Regulamentares (Normas de Boas Práticas Clínicas, confidencialidade dos dados, política de publicação, auditorias/inspeções arquivo dos dados), Plano de acompanhamento e Contactos (12).

Ainda, no âmbito da VI é necessário recolher assinaturas e descrever quais as funções de cada elemento da equipa de investigação no “Formulário de responsabilidades”.

No final da visita deverá ser entregue ao IP o *IMF*.

Após a VI, o monitor terá que efetuar um relatório. O relatório de VI é composto por questões referentes ao seguimento dos procedimentos a serem tomados no ato da visita, ou seja, é questionado se foi assinado o Formulário de Registo de Visitas; efetuada uma revisão detalhada do protocolo; apresentado o CRD, escalas, CI e outros questionários; discutidos os procedimentos de Farmacovigilância; preenchido o Formulário de Responsabilidades; apresentado o Plano de Acompanhamento; discutida a confidencialidade dos dados; discutida a política de publicação; referida a possibilidade de realização de auditorias/inspeções; efetuada uma breve descrição das Normas de Boas Práticas Clínicas e discutido o arquivo dos dados. São ainda registados todos os assuntos pendentes, plano de ação e previsão temporal para a resolução destes. No final, pode ainda fazer-se comentários sobre aspetos que o CRA considere pertinentes. O relatório deverá ser efetuado em 10 dias úteis e seguidamente revisto pelo promotor ou responsável do estudo da *CRO*. Os comentários e/ou sugestões levantadas deverão ser discutidas com o *CRA* e o relatório deverá ser finalizado em 5 dias úteis após revisão. O *CRA* deve guardar uma cópia da versão revista no *SMF* e/ou pasta de estudo do servidor (12).

Como *CRA Trainee* tive a oportunidade de seguir todo o processo de iniciação do estudo B. Efetuei todas as atividades desde a marcação das VI até a elaboração do relatório em 4 centros de investigação.

A primeira visita, no dia 14 de Dezembro de 2012, foi apenas efetuada com o IP do estudo. Visto esta ser a minha primeira VI, tive um acompanhamento da Gestora de Projeto. A segunda visita, no dia 11 de Janeiro de 2013, foi realizada com o IP, três Enfermeiras Investigadoras, uma Administrativa e a *Medical Manager* do estudo. Esta visita já constava do período de auto-aprendizagem, tendo administrado a reunião sozinho. A apresentação foi devidamente apresentada no formato digital *powerpoint*. A terceira visita, efetuada no dia 18 de Janeiro de 2013, teve a participação da IP e Co-I. A apresentação foi devidamente apresentada no formado digital *powerpoint*.

A quarta visita, administrada no dia 22 de Fevereiro de 2013, teve a participação do IP, Co-Investigador (Co-I) e *Study Coordinator*. A apresentação foi devidamente apresentada no formato digital *powerpoint*.

A preparação da documentação, marcação das visitas, realização das mesmas e elaboração do relatório teve um período médio de 10 horas de trabalho/centro.

Em todas as visitas foi devidamente informado às equipas de investigação os assuntos requeridos e as dúvidas foram esclarecidas. Foram preenchidas os documentos necessários e entregue ao IP o *IMF* completo e atualizado. Todos os relatórios das visitas foram devidamente preenchidos e enviados em tempo útil para revisão do Gestor de Projeto responsável pelo estudo.

▪ Acompanhamento do Estudo

O acompanhamento do estudo é de grande importância para garantir o bom e correto desenvolvimento deste. Pode ser efetuado de duas formas, visitas presenciais e/ou por acompanhamento telefónico (12).

O acompanhamento do estudo é definido inicialmente com o promotor e apresentado à equipa de investigação na VI, aquando a apresentação do Plano de Acompanhamento. Segundo as normas da Keypoint CRO, caso não esteja descrito a periodicidade das visitas, estas deverão ser efetuadas 2 semanas após a inclusão do primeiro doente, ou de 6 a 8 semanas após a VI se for verificado que nenhum doente foi incluído (12).

As Visitas de Acompanhamento (VA) deverão seguir o procedimento normal das visitas presenciais referidas no capítulo 4.3.2, secção d), 2º parágrafo. Aquando o envio do email de confirmação da Visita é necessário requerer à Equipa de Investigação os documentos do estudo (*IMF*, CRDs, CIs) e documentos fonte dos doentes (habitualmente os processos clínicos), se aplicável.

A fase de acompanhamento de um Estudo Clínico é realizada pelo *CRA*. Previamente à VA, o *CRA* deve rever a documentação do estudo e relatórios de acompanhamento anteriores (se aplicável) com o objetivo de identificar os problemas do centro.

O *CRA* deve cumprir com as BPC instauradas pela *ICH*, legislação e *SOP* da companhia. Assim, durante uma VA, o *CRA* deverá (11, 12):

- Verificar se o investigador tem qualificações e recursos adequados para desenvolver um estudo;
- Avaliar a existência de dúvidas/ problemas no centro;
- Confirmar se a equipa de investigação respeita o protocolo e todas as adendas do estudo;
- Verificar se o doente deu o consentimento para ser integrado no estudo;
- Confirmar se os doentes inseridos no estudo cumprem os critérios de elegibilidade;
- Avaliar o seguimento de doentes e a aderência dos doentes aos procedimentos do estudo;
- Verificar se o preenchimento do caderno de recolha de dados é realizado de forma correta, completa e de acordo com os documentos fonte;
- Confirmar que o IP notifique todos os Eventos Adversos corretamente a todos os órgãos competentes necessários;
- Providenciar correções, adições ou remoções de informação/dados quando necessário;
- Comunicar os desvios ao Protocolo, as *SOP*, as Boas Práticas Clínicas e as leis nacionais, tomando as ações necessárias para resolver o problema;
- Rever as dificuldades de recrutamento e propor à equipa de investigação possíveis soluções para ultrapassar essas dificuldades;
- Verificar se as condições do centro, equipa do estudo e equipamento se encontram nas melhores condições para a execução do estudo;
- Verificar se existem novos elementos na equipa do estudo e assegurar que toda a documentação seja recolhida.
- Verificar se os *dossiers* do estudo estão completos, atualizados e arquivados num local de acesso restrito.
- Motivar a equipa de estudo de forma a atingir o nível máximo na qualidade dos dados do estudo.

Caso seja possível, o *CRA* deverá recolher os *CRDs* preenchidos, assinados e datados após a revisão destes. Os *CRDs* deverão ser posteriormente encaminhados para Unidade de

Gestão de Dados do promotor ou responsável preenchendo um “Formulário de Transferência de CRDs”.

Relativamente ao acompanhamento telefónico, segundo as normas da Keypoint CRO este deve ser realizado após 15 dias da VI e manter uma periodicidade quinzenal (12).

Durante o contacto telefónico, o *CRA* deverá (12):

- Confirmar com o IP se a equipa de investigação respeita o protocolo e todas as adendas do estudo;
- Questionar sobre a existência de dúvidas/ problemas no centro;
- Questionar se os doentes inseridos no estudo cumprem os critérios de elegibilidade;
- Questionar se o IP notifica todos os Eventos Adversos corretamente a todos os órgãos competentes necessários;
- Aferir o seguimento de doentes e a aderência destes aos procedimentos do estudo;
- Questionar se existem novos elementos na equipa do estudo e assegurar que toda a documentação seja recolhida.
- Motivar a equipa de estudo de forma a atingir o nível máximo na qualidade dos dados do estudo.

O acompanhamento telefónico é importante para a equipa de investigação não perder o envolvimento com o estudo, no entanto, os estudos não podem dispensar as visitas de monitorização devido ao facto destas serem a forma de avaliar o bom desenvolvimento do estudo e a fiabilidade dos resultados.

Após a VA presencial, o *CRA* deve elaborar o relatório da visita. O relatório da VA é composto por questões referentes ao seguimento dos procedimentos a serem tomados no ato da visita, ou seja, é questionado se foi assinado o Formulário de Registo de Visitas; seguidos os procedimentos descritos no protocolo; verificado se os doentes incluídos cumprem os critérios de elegibilidade; identificados os desvios ao protocolo; conferido se os doentes assinaram e dataram a última versão aprovada do CI antes da inclusão; documentadas as situações de abandono e reportados todos os Eventos Adversos;

verificado se os CRDs foram preenchidos de forma legível e consistentes com o documento fonte; averiguado se houve alterações na equipa de estudo ou nas condições do centro desde a última visita; verificado se os formulários do estudo estão atualizados e se o centro mantém a possibilidade de continuidade do estudo.

Além disso, são registados todos os assuntos pendentes, plano de ação e previsão temporal para a resolução destes e dado o ponto de situação dos CRD (CRDs monitorizadas, corrigidos, recolhidos e enviado para a Unidade de Gestão de Dados). No final existe uma parte de comentários acerca de aspetos que o *CRA* poderá achar importante referir.

O relatório deverá ser efetuado em 10 dias úteis e revisto pelo promotor ou responsável do estudo da *CRO*. Os comentários e/ou sugestões levantadas deverão ser discutidas com o *CRA* e o relatório deverá ser finalizado em 5 dias úteis após revisão. O *CRA* deve guardar uma cópia da versão revista na *SMF* e/ou pasta de estudo do servidor.

Durante o período de Estágio Curricular tive a oportunidade de efetuar visitas de acompanhamento em 3 centros no estudo C, 1 centros no estudo B, e 5 centros do estudo D.

Relativamente ao estudo C, no dia 8 de Fevereiro de 2013, efetuei a VA do 1º centro. Por esta ter sido a minha primeira VA tive o apoio do Gestor de Projeto. Nesta visita foram analisados um total 18 CRDs de 6 doentes. Contou com a presença do IP que disponibilizou todos os documentos requeridos e resolveu todas as questões pendentes durante a visita. Foi feita uma verificação de dados de 100% dos CIs e CRDs vs documentos fonte (processos clínicos em papel). Foram recolhidos todos os CRDs analisados, corrigidos e assinados pelo IP e entregue a Unidade de Gestão de Dados. No dia 18 de Fevereiro de 2013, efetuei a VA do 2º centro. Esta visita já constava do período de auto-aprendizagem, tendo administrado a reunião sozinho. Nesta visita foram analisados um total 15 CRDs de 5 doentes. Contou com a presença do IP que disponibilizou todos os documentos requeridos. Foi feita uma verificação de dados de 100% dos CIs e CRDs vs documentos fonte (processos clínicos em papel). Foram verificados erros, levantados *queries* e realizados *Note-to-file* para a resolução dos problemas. Foram recolhidos os CRDs corrigidos e assinados pelo IP e entregue a Unidade de Gestão de Dados. No dia 7 de Março de 2013, efetuei a VA do 3º centro. Nesta visita foram analisados um total 12 CRFs de 4 doentes. Contou com a presença do IP que disponibilizou todos os documentos

requeridos. Foi feita uma verificação de dados de 100% dos CIs e CRDs vs documentos fonte (processos clínicos em suporte informático). Foram verificados erros, levantados *queries* e realizados *Note-to-file* para a resolução dos problemas.

Todas as visitas efetuaram-se devido ao fato de se ter atingido o recrutamento proposto no Plano de Acompanhamento.

A preparação da documentação, marcação da visita, realização da mesma e elaboração do relatório teve um período médio de 24 horas de trabalho por centro.

Relativamente ao estudo B, efetuei a VA no dia 18 de Fevereiro de 2013. Esta contou com a presença do IP que disponibilizou todos os documentos requeridos. Foi realizada uma verificação de dados de 100% dos CIs e 20 % dos CRDs vs documentos fonte (processos clínicos em suporte informático). Foram analisados um total 4 CRDs de 2 doentes. Não se registaram erros durante a visita, tendo sido recolhidos todos os CRDs analisados e assinados pelo IP e entregue a Unidade de Gestão de Dados do Promotor.

A preparação da documentação, marcação da visita, realização da mesma e elaboração do relatório teve um período de 20 horas de trabalho.

Relativamente ao estudo D, nos dias 25 e 26 de Outubro efetuei a VA do 1º centro; 8 de Novembro do 2º centro; 9 de Novembro do 3º centro; 12 de Novembro do 4º centro e 15 e 16 de Novembro do 5º centro. Estas visitas efetuaram-se a pedido do promotor. Foram inseridos e analisados um total 352 CRDs de 204 doentes. Todas as visitas contaram com a presença do IP que disponibilizou todos os documentos requeridos, inseriu os dados nos CRDs em falta e resolveu algumas questões pendentes durante a visita. Foi feita uma verificação de dados de 100% dos CIs e CRDs vs documentos fonte (processos clínicos em papel). Foram verificados erros, levantados *queries* e realizados *Note-to-file* para a resolução dos problemas. Os CRDs corrigidos e assinados pelo IP foram encaminhados à Unidade de Gestão de Dados. A preparação da documentação, marcação da visita, realização da mesma e elaboração do relatório de cada visita teve um período médio de 30 horas de trabalho por centro.

Todos os relatórios das visitas foram devidamente preenchidos e enviados em tempo útil para serem revistos pelo Gestor de Projeto.

Tive ainda a oportunidade de fazer um acompanhamento telefónico durante 8 meses a 20 centros no estudo A.

Os contactos telefónicos foram efetuados quinzenalmente e tiveram uma duração média de 5 min. Não sendo requerido pelo promotor Visitas de Monitorização, os contactos tinham como principal objetivo confirmar o ponto de situação do centro, questionar sobre a existência de dúvidas e motivar a equipa no sentido de inserir todos os dados na plataforma eletrónica disponibilizada. No final de cada contacto era registado o ponto de situação do centro de investigação que seguidamente era encaminhado ao Gestor de Projeto responsável pelo estudo.

▪ Encerramento do Estudo

O encerramento do estudo é a última atividade de monitorização a efetuar-se no centro de investigação. O encerramento do estudo é efetuado por uma visita presencial seguida de uma carta formal ao IP, CA e CE a notificar o final do estudo (12).

A Visita de Encerramento (VE) deve estar de acordo com o Plano de Acompanhamento realizado na fase inicial do estudo. Segundo as normas da Keypoint CRO, caso não esteja descrito no Plano de Acompanhamento, o processo de encerramento deverá realizar-se após o último doente ter finalizado o período de estudo e todos os CRDs estarem devidamente preenchidos e os *queries* resolvidos (12).

As VE deverão seguir o procedimento normal das visitas presenciais referidas no capítulo 4.3.2, secção d), 2º parágrafo. Nesta visita o *CRA* deverá verificar que (12):

- Todos os CRDs estão completos;
- Todo o material do estudo está em condições apropriadas (se aplicável);
- O *IMF* está completo e atualizado;
- Os arquivos dos dados estão completos e organizados;
- O IP foi informado das suas responsabilidades no arquivo de dados;
- O pagamento do estudo foi efetuado (se aplicável);
- É recolhida uma cópia do Formulário de Responsabilidades e do Registo de Visitas ao Centro.

Nos 20 dias úteis após a VE, o *CRA* deverá redigir uma carta ao IP do Centro, CA e CE referindo o encerramento do estudo e o resumo do decorrido durante o período de investigação. Assim, estas entidades deverão ser informadas do nº total de doentes

incluídos, nº de doentes que completaram o estudo; Eventos Adversos Graves decorridos durante o estudo e desvios ao protocolo verificados (12).

Após a VE, o *CRA* deverá elaborar um relatório. O relatório da VE é composto por questões referentes ao seguimento dos procedimentos a serem tomados no ato da visita, ou seja, é questionado se foi assinado e recolhida uma cópia do Formulário de Registo de Visitas; efetuada a reconciliação de documentação dos *Dossiers* do estudo; recolhidos os CRDs, resolvidos os *queries* e enviados para a Unidade de Gestão de Dados; identificados, documentados e reportados os desvios ao protocolo e Eventos Adversos e se todos os documentos e formulários do *IMF* estão atualizados (12).

São ainda registados todos os assuntos pendentes, plano de ação e previsão temporal para a resolução destes e dado o ponto de situação dos CRD (CRDs monitorizadas, corrigidos, recolhidos e enviado para a Unidade de Gestão de Dados). No final existe uma parte de comentários acerca de aspetos que o *CRA* poderá achar importante referir.

O relatório deverá ser efetuado em 10 dias úteis e revisto pelo promotor ou responsável do estudo da *CRO*. Os comentários e/ou sugestões levantadas deverão ser discutidas com o *CRA* e o relatório deverá ser finalizado em 5 dias úteis após revisão. O *CRA* deve guardar uma cópia da versão revista na *SMF* e/ou pasta de estudo do servidor (12).

Caso o estudo termine prematuramente ou o Centro seja encerrado prematuramente deverá ser enviada uma justificação por email, fax ou correio, das razões que levaram a esta decisão ao IP. Posteriormente deverá ser enviada uma carta formal redigida ao IP, CA e CE a informar do final do estudo/encerramento do centro (12).

O *IMF* e o *SMF* deverão ser arquivados num período mínimo de 2 anos ou mediante os requisitos do promotor (12).

Como *CRA Trainee* tive a oportunidade de seguir o encerramento em 2 centros do estudo B. Efetuei todas as atividades, desde a marcação das VE até ao envio da carta de encerramento ao CA e CE. Em ambos os centros, a VE foi efetuada no mesmo dia que a VA. Após confirmação da documentação do *IMF*, verificação e recolha de CRDs, CIs, Formulário de Responsabilidades e Registo de Visitas do centro e pagamento ao Centro de Investigação, foi entregue uma carta formal ao IP, CA e CE e efetuado encerramento do

centro de investigação. A preparação da documentação, marcação da visita, realização da mesma e elaboração do relatório de cada visita teve um período médio de 15 horas de trabalho por centro. Todos os relatórios das visitas foram devidamente preenchidos e enviados em tempo útil para ser revisto pelo Gestor de Projeto responsável pelo estudo.

5. Discussão e Conclusão

A experiência de 9 meses de estágio curricular na Keypoint CRO foi muito enriquecedora. Para além das atividades de *CRA*, tive a oportunidade de desenvolver competências nas áreas da administração, implementação de um estudo e *Medical Writing*. As principais *soft skills* desenvolvidas durante o estágio foram o aperfeiçoamento da comunicação e postura junto das equipas médicas, colegas de trabalho e superiores hierárquicos e o aumento da responsabilidade e rigor na avaliação e monitorização de estudos. As principais *hard skills* desenvolvidas durante o estágio foram a preparação da documentação dos estudos clínicos, visitas de monitorização e elaboração e revisão de relatórios.

Esta vivência permitiu-me aprender, discutir e desenvolver um espírito crítico sobre as condições da Investigação Clínica. Como referido no cap.2, secção 2.2, em Portugal as autoridades regulamentares demoram a avaliar estudos, a população em geral não tem conhecimento sobre a investigação clínica e não existe uma boa comunicação entre a indústria, Autoridades Regulamentares e Hospitais. Na minha opinião é fundamental que Portugal aprimore as suas capacidades ao nível da informação, formação, regulamentação e harmonização.

Relativamente à informação e formação, penso que seria necessário um reforço a nível educacional dos estudantes, profissionais de saúde e população em geral. Assim, seria necessário um envolvimento da Investigação Clínica no plano de aprendizagem dos cursos superiores na área da saúde da Universidade, um desenvolvimento de sessões informativas desta área em Hospitais, Centros de Saúde, Unidades Locais de Saúde, entre outros e uma disponibilização de informação simplificada à população em geral. Deveriam ainda ser criados um maior número de programas destinados à formação de recursos humanos competentes com o conhecimento dos problemas atuais da Indústria Farmacêutica e da situação de Portugal a fim de promover uma maior cooperação no combate a estagnação da Investigação Clínica. Na minha opinião estas medidas aumentariam o interesse e responsabilidade dos Profissionais de Saúde, estudantes e população em geral e levariam ao incremento da aderência dos doentes aos estudos clínicos.

Relativamente a regulamentação e harmonização, penso que a cooperação, o diálogo entre Autoridades Regulamentares, Indústria Farmacêutica, Centros de Ensaio Clínicos e Governo deverá ser fortalecida a fim de conseguir reverter as situações do longo período

de aprovação de um estudo. Esta prática é essencial para Portugal garantir a sua continuidade em programas de Investigação Clínica de medicamentos e dispositivos médicos inovadores.

Outro problema que se gera em Portugal é relativo à distribuição geográfica de estudos clínicos. Verifica-se que maior parte dos estudos clínicos estão unicamente alocados nos grandes Centros Hospitalares de Portugal (Lisboa e Porto). A criação duma maior distribuição geográfica dos estudos resultaria numa maior envolvência de centros de Investigação em Portugal, menor carga administrativa de estudos nas grandes regiões e consequentemente uma célere aprovação dos estudos que resultaria na possibilidade de gerar-se um maior recrutamento a nível Nacional.

Penso que as Autoridades Portuguesas estão conscientes da importância da investigação clínica e do esforço necessário para tornar Portugal num país mais organizado, competitivo e atrativo, tal como visto no capítulo 2, secção 2.2.

Relativamente à experiência monodisciplinar, verifiquei que os conteúdos dados no Mestrado em Biomedicina Farmacêutica foram essenciais no desenvolvimento prático das atividades ao longo do estágio. As formações realizadas durante o período de estágio foram benéficas para a minha aprendizagem. O “Curso de *Medical Writing*” foi uma ótima introdução para a Unidade Curricular (UC) Opcional de *Medical Writing* desenvolvida no Mestrado de Biomedicina Farmacêutica. O “Curso de Ensaaios Clínicos” e o “Curso de Farmacovigilância e Sistema DPOC” por sua vez foram essenciais para reconsolidar conhecimentos providenciados pela UC de *Clinical Development* e UC de *Safety and Risk Management* administrada no Mestrado em Biomedicina Farmacêutica e aplicar na prática do dia-a-dia profissional.

Foi uma experiência muito positiva que me fomentou um maior interesse pela área, devido à sua integração científica e constantes desafios.

Verifiquei que no mundo profissional os Centros contam com diferentes tipos de recursos humanos envolvidos na Investigação Clínica. Esta variedade de profissionais nas equipas de Investigação foi benéfica, pois consegui atestar a realidade de cada estrutura, verificando quais delas as mais eficientes. Assim, pela experiência adquirida verifiquei que as equipas que integram *Study Coordinators* na equipa são significativamente mais

eficientes. Estes conseguem cumprir com os prazos propostos, respondem rápida e eficazmente aos problemas verificados e dão um forte apoio na condução e monitorização do estudo. Relativamente às equipas que trabalham sozinhas, apenas o IP ou com equipa de mais médicos, habitualmente não conseguem cumprir com prazos definidos, necessitam de ajuda quando surgem problemas e tem uma menor envolvimento na condução dos estudos. Verifiquei ainda, equipas de Investigação formadas com Enfermeiros Investigadores. Estes profissionais têm fácil acesso aos dados necessários recolher e são minuciosos no preenchimento dos mesmos. A desvantagem é que estes não estão focados integralmente à investigação podendo verificar-se alguma subcarga de tarefas e atraso do preenchimento dos dados. Na minha opinião são uma boa solução caso não haja a possibilidade de ter um *Study Coordinator* no centro.

Durante o período de Estágio constatei que a Unidade de Estudos Clínicos da Keypoint CRO carece de uma boa liderança, disponível em ajudar, explicar e dar suporte a quem necessita.

Apesar de não ter existido um plano de formação e não ter estado diretamente envolvido em Ensaios Clínicos penso que a Keypoint CRO é uma boa “rampa de lançamento” para evoluir na carreira.

6. Referências Bibliográficas

1. pwc, apifarma. Ensaios Clínicos em Portugal. 2013.
2. Griffin J, Warrington S. Purpose and design of clinical trials. In: Wiley, editor. The Textbook of Pharmaceutical Medicine 2009. p. 185-206.
3. Lei 46/2004, 19 de Agosto - Aprova o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, nr.195 (2004).
4. Clancy MJ. Overview of research designs. Emergency Medicine Journal 2002;19:546-9.
5. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. An Epidemiologic Approach. In: Wilkins LWa, editor. Designing Clinical Research 2007.
6. John I. Gallin, Frederick P Ognibene, Christine Grady. Ethical Principles in Clinical Research. In: Elsevier, editor. Principles and Practice of Clinical Research. 3 ed 2012. p. 19-30.
7. John I. Gallin, Frederick P Ognibene, Laura Lee Johnson. Design of Observational Studies In: Elsevier, editor. Principles and Practice of Clinical Research 2012.
8. Hassan ZA, Hanafi NS, TC L. What study design should I choose? Malaysian Family Physician. 2006;1:29-31.
9. Merrill RM, Timmreck TC. Design Strategies and Statistical Methods in Analytic Epidemiology. In: Publishers JaB, editor. Introduction to Epidemiology 2006. p. 165-84.
10. Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001 relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, (2001).
11. harmonization ICo. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practices E6(R1). 1996.
12. Grupo Keypoint. Manual dos Procedimentos. 2010.
13. Lei n.º 67/98, de 26 de Outubro - Lei da Protecção de Dados Pessoais, I Série-A, nº247 (1998).

14. Comissão de Ética para a Investigação Clínica.
http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/QUEM_SOMOS/MISSAO [acedido a 22 de Setembro 2013].
15. INFARMED.
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO
[acedido a 22 de Setembro de 2013].
16. Dados CNdPd. <http://www.cnpd.pt/bin/cnpd/acnpd.htm> [acedido a 22 de Setembro de 2013].
17. John I. Gallin, Frederick P Ognibene. A Historical Perspective on Clinical Research. In: Elsevier, editor. Principles and Practice of Clinical Research 2012. p. 1-19.
18. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform:
<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx> [acedido em 26 de Setembro de 2013].
19. Agency EM. EU Clinical Trials Register: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=&status=ongoing> [acedido em 26 de Setembro de 2013].
20. INFARMED. Pedidos de Autorização de Ensaaios Clínicos:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/Tab/Gr%E1ficos_2006_2012.pdf [acedido em 27 de Setembro de 2013] 2013.
21. Mirowski P, Van Horn R. The contract research organization and the commercialization of scientific research. Social studies of science 2005;35(4):503-48.
22. Organizations AoCR. The CRO Market : <http://www.acrohealth.org/cro-market1.html> [acedido a 1 de Outubro de 2013].
23. Grupo Keypoint. Manual de Qualidade. 2010.
24. Keypoint G. mykp. 2008.
25. Keypoint G. Experiência: <http://keypoint.grupokeypoint.pt/?action=experience>
[acedido a 1 de Outubro de 2013].